

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang Masalah**

Inflamasi merupakan suatu mekanisme proteksi tubuh terhadap gangguan dari luar atau infeksi. Akan tetapi inflamasi juga menjadi sebab timbulnya berbagai gangguan misalnya pada artritis. Respon inflamasi dimulai dengan antigen seperti virus, bakteri, protozoa, jamur dan trauma (Wibowo dan Gofir, 2001). Fenomena inflamasi meliputi kerusakan mikrovaskuler, meningkatnya permeabilitas kapiler dan migrasi leukosit ke jaringan radang. Gejala proses inflamasi yang dikenal adalah calor, tumor, rubor, dolor dan functio laesa. Selama berlangsungnya proses inflamasi banyak mediator kimiawi yang dilepaskan secara lokal antara lain histamin, 5-hidroksitriptamin (5HT), faktor kemotaktik, bradikinin, leukotrien dan prostaglandin (Wilmana dan Gan, 2007).

Penggunaan obat antiinflamasi dibedakan menjadi 2 jenis yaitu non steroid dan kortikosteroid. Pada obat antiinflamsi non steroid mempunyai efek analgetik pada dosis rendah dan antiinflamasi pada dosis besar (Priyanto, 2009). Mekanisme kerja obat golongan non steroid adalah melalui penghambatan prostaglandin (Tjay dan Raharja, 2006). Prostaglandin diproduksi oleh mukosa lambung dan diduga mempunyai efek sitoprotektif dan mekanisme kerja utama prostaglandin adalah menghambat sekresi lambung (Katzung dan Trevor, 2004). Hambatan sintesis prostaglandin menyebabkan sekresi asam yang berlebih, sehingga meningkatkan keasamannya yang berpotensi menimbulkan tukak (ulcer) (Mutschler, 1986). Salah satu obat antiinflamasi non steroid yang sering digunakan dan menimbulkan tukak adalah natrium diklofenak.

Temulawak merupakan salah satu tanaman yang banyak digunakan dalam pengobatan tradisional. *Curcuma xanthorrhiza* Roxb atau temulawak merupakan tumbuhan asli di pulau Jawa, Bali, dan Maluku, dan lazim dibudidayakan di pulau Jawa. Di berbagai daerah di Indonesia rimpang temulawak merupakan salah satu bahan ramuan obat tradisional jamu yang penting (Achmad, 2007). Berdasarkan pengalaman (empiris) dan hasil penelitian temulawak dapat digunakan untuk

mengobati berbagai jenis penyakit antara lain digunakan sebagai obat antiinflamasi atau antiradang. Rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) diketahui memiliki kandungan berupa kurkumin, minyak atsiri, pati, protein, lemak (*fixed oil*), selulose, dan mineral (Afifah & Lentera, 2003). Infusa temulawak dapat menghambat volume radang pada dosis 480 mg/100 mg BB pada telapak kaki tikus yang diinduksi 0,2 ml/ekor suspensi 1% karagen dalam NaCl fisiologis (Sa'roni dkk., 1987). Menurut Sujarwo (2004) mekanisme kurkumin sebagai antiinflamasi yaitu menghambat pembentukan prostaglandin. Padahal prostaglandin berfungsi sebagai sitoprotektif di mukosa lambung dan jika dihambat maka dapat meningkatkan keasaman lambung sehingga dapat menyebabkan ulkus. Penelitian lain juga membuktikan bahwa temulawak atau *Curcuma xanthorrhiza* Roxb mampu sebagai gastroprotektor terhadap kerusakan histologis lambung mencit akibat pemberian aspirin pada dosis 0,1 ml/20 gBB. Aktivitas kurkumin sebagai antiulcer, dijelaskan melalui mekanisme penurunan sekresi dari asam lambung. Kurkumin dapat meningkatkan produksi mukus pada mukosa selain itu mineral temulawak diketahui dapat menetralsir asam lambung. (Sulistyoningrum, 2008)

Seiring dengan perkembangan zaman, pengobatan antiinflamasi dapat menggunakan obat-obat antiinflamsi non steroid maupun tradisional. Apabila kedua obat ini diberikan secara bersamaan sebagai antiinflamsi kemungkinan dapat menyebabkan ulkus, karena mekanismenya sama yaitu terjadi penghambatan prostaglandin. Jika prostaglandin dihambat maka lambung tidak mempunyai kemampuan sitoprotektif terhadap sekresi asam lambung. Berdasarkan uraian tersebut yang melatarbelakangi penelitian ini untuk diteliti lebih lanjut, pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang temulawak terhadap efek ulserogenik yang ditimbulkan natrium diklofenak. Karena diketahui rimpang temulawak selain mempunyai efek gastroprotektor terhadap lambung juga pemberian jangka lama dan dosis besar dapat mengakibatkan iritasi pada membran mukosa.

## **B. Perumusan Masalah**

Permasalahan yang ingin dipecahkan dalam penelitian ini yaitu: apakah ada pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) terhadap efek ulserogenik natrium diklofenak pada tikus ?

## **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang temulawak terhadap efek ulserogenik natrium diklofenak pada tikus putih.

## **D. Tinjauan Pustaka**

### **1. Kandungan mikro dan makro temulawak**

Hasil identifikasi unsur makro dan mikro dalam *Curcuma xanthorrhiza* Roxb menunjukkan bahwa telah ditemukan sejumlah Na, Rb, Ca, Sc, Fe, Co, Zn. Hampir semua unsur makro dan mikro berfungsi sebagai katalisator dalam sel, beberapa diantaranya berikatan dengan protein dalam sistem enzim sedangkan lainnya banyak dijumpai dalam cairan ekstraseluler untuk kehidupan sel dan cairan jaringan. Unsur Na berperan mempertahankan tekanan osmotik dalam cairan tubuh dan Ca berperan dalam pembentukan jaringan. Pada manusia unsur Ca berperan dalam aktifitas berbagai enzim, pembentukan tulang, serta terlibat dalam sistem koagulasi. Unsur Zn berperan dalam metabolisme berbagai enzim. Sedangkan Sc berperan perberan dalam aktivitas enzim dan pencegahan kanker tertentu. Secara umum konsentrasi Fe dan Zn dalam curcuma lebih banyak dibanding Sc, Cr, Co, Se. (Chosdu dkk, 2004)

### **2. Khasiat temulawak**

Temulawak dalam pengobatan tradisional berkhasiat dalam mengobati gangguan pencernaan seperti diare, desentri, gangguan nafsu makan dan juga untuk tekanan darah tinggi, kolesterol dan antiinflamasi. (Achmad, 2007) Minyak atsiri temulawak juga berkhasiat fungistatik pada beberapa jenis jamur dan bakterostatik pada mikroba *Staphylococcus* dan *Salmonella*.

Sebagai obat tradisional, secara empiris temulawak digunakan sebagai obat dalam bentuk tunggal maupun campuran untuk mengatasi gangguan hati dan penyakit kuning. Selain itu digunakan sebagai ramuan jamu untuk demam, pegal linu, perut kembung. (Kristiana dan Maryani, 2004)

### 3. Anatomi dan fisiologi lambung

Lambung adalah ruang berbentuk kantung mirip huruf J yang terletak diantara esofagus dan usus halus. Lambung dibagi tiga bagian berdasarkan perbedaan anatomis, histologis, dan fungsional. *Fundus* adalah bagian lambung yang terletak di atas lubang esofagus. Bagian tengah atau utama lambung adalah *korpus* (badan). Lapisan otot polos di fundus dan korpus relatif tipis, tetapi bagian bawah lambung, antrum memiliki otot yang jauh lebih tebal. Di antaranya *antrum* terdapat perbedaan kelenjar di mukosa, seperti yang akan dijelaskan kemudian. Bagian akhir lambung adalah *sphincter pilorus*, yang berfungsi sebagai sawar antara lambung dan bagian atas usus halus, duodenum.

Lambung melakukan beberapa fungsi. Fungsi terpenting adalah menyimpan makanan yang masuk sampai disalurkan usus halus dengan kecepatan yang sesuai untuk pencernaan dan penyerapan yang optimal dan fungsi kedua lambung adalah untuk mensekresikan asam hidroklorida (HCl) dan enzim-enzim yang memulai pencernaan protein (Sherwood, 2001)

### 4. Tukak peptik

#### a. Etiologi dan patogenesis tukak peptik

Ulkus peptikum adalah sekelompok ulkus pada saluran cerna, disebabkan keadaan ketidakseimbangan asam-pepsin. Dapat pula timbul bila aktivitas proteolitik getah lambung melebihi kesanggupan proteksi sekret tersebut. Peningkatan asam dan pepsin, maupun sebabnya, menimbulkan ulkus, jika mekanisme proteksi tidak memadai (kegagalan regenerasi dari epitel mukosa, pengurangan jumlah dan mutu mukus, pendarahan setempat tidak memadai (Tambayong, 2000). Faktor- faktor yang menjadi penyebab

tukak peptik adalah asam getah lambung terhadap resistensi mukosa, golongan darah O, susunan saraf pusat, inflamasi bakteri, inflamasi non bakteri, infark, faktor hormonal, tukak peptik akibat obat-obatan (*drug induced peptic ulcer*), hereditas (Hadi, 2002).

Pada orang sehat terdapat keseimbangan antara 2 faktor yang menentukan terjadinya tukak peptik yaitu faktor agresif (merusak mukosa) dan faktor defensif (memelihara keutuhan dan daya tahan mukosa). Faktor yang dapat merusak mukosa adalah asam lambung dan pepsin, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), penggunaan obat-obat antiinflamasi non steroid (OAINS), merokok, stres lingkungan, kebiasaan makanan. Faktor internal yang memelihara daya tahan mukosa adalah sekresi mukus oleh sel epitel permukaan, sekresi bikarbonat lokal oleh sel mukosa lambung/duodenum, prostaglandin, aliran darah mukosa (mikrosirkulasi), regenerasi dan integritas sel epitel mukosa dan faktor-faktor pertumbuhan. Apabila terjadi ketidakseimbangan antara kedua faktor tersebut maka akan terjadi tukak peptik (Alkil, 2001).

#### **b. Patofisiologi**

Tukak lambung dapat timbul karena ada hubungannya dengan asam lambung. Oleh karena sekresi asam lambung yang berlebihan, sehingga didapat asam HCl bebas. Asam lambung ini dapat dijumpai dibagian bawah esofagus, lambung, dan duodenum bagian atas (*first portion* = bulbus). Tukak peptik terdapat pada semua rakyat di dunia, pada semua umur. Di Indonesia, lebih banyak ditemukan pada orang Tionghoa daripada orang Jawa. Tetapi juga banyak dijumpai pada suku Tapanuli, rakyat Sulawesi. Negeri yang rakyatnya banyak menderita tukak lambung adalah Rusia, Jepang, dan Cily. Perbandingan tukak duodeni pria dan wanita 3-4 : 1. Tukak peptik dijumpai pada semua umur. Tukak yaitu kehilangan jaringan pada suatu daerah dengan batas tertentu, biasanya berdiameter 5-25 mm, kadang-kadang sangat kecil yaitu misalnya 2-3 mm, atau sangat besar misalnya 40-60 mm dan

disebut juga *giant ulcer*. Tukak peptik mempunyai sifat penetrasi, yang dimulai dari mukosa menembus lapisan yang lebih dalam. Bilamana terjadi penetrasi ke pembuluh darah terjadi perdarahan masif atau penetrasi seluruh dinding lambung maka terjadi perforasi akut.

### c. Gambaran klinik

Gambaran Klinis utama ulkus peptikum adalah nyeri epigastrium intermiten kronis yang secara khas akan mereda setelah makan atau menelan antasid. Nyeri biasanya timbul 2 sampai 3 jam setelah makan atau pada malam hari sewaktu lambung kosong. Nyeri ulkus peptikum seringkali digambarkan sebagai nyeri teriris, terbakar, atau rasa tidak enak. Sekitar seperempat dari penderita ulkus mengalami perdarahan, walaupun hal ini lazim terjadi pada ulkus duodenum. Gejala dan tanda penyakit ini adalah muntah, muntahan berwarna merah atau seperti kopi, mual, anoreksia, dan penurunan berat badan. Ulkus peptikum jarang bergejala sebagai nyeri perut bagian atas yang menetap, namun ciri khas ulkus peptikum adalah eksaserbasi dan remisi. Pola nyeri hilang setelah makan ini dapat saja tidak khas pada ulkus peptikum. Bahkan pada beberapa penderita ulkus peptikum, makanan dapat memperberat penyakit (Price dan Wilson, 2005).

Diagnosis untuk menentukan tukak peptik diperlukan pemeriksaan :

#### 1) Pemeriksaan jasmani

Tukak tanpa komplikasi menunjukkan kelainan fisis. Rasa nyeri pada ulu hati, disamping terjadi penurunan berat badan.

#### 2) Pemeriksaan radiologi

Radiologi dengan menggunakan barium kontras ganda, dapat mendeteksi tukak sampai 90%, di mana bawah kawah tukak akan terisi kontras. Kadang-kadang diagnosis menjadi sulit apabila terjadi deformitas bulbus akibat jaringan parut yang terjadi pada proses penyembuhan tukak.

#### 3) Pemeriksaan endoskopi

Pemeriksaan endoskopi menentukan ukuran, benruk, lokasi, ada tidaknya perdarahan, sekaligus dapat dilakukan biopsi untuk pemeriksaan

histopatologis dan pemeriksaan *H. pylori* serta foto dokumentasi untuk evaluasi kemajuan penyembuhan setelah dilakukan pengobatan.

4) Pemeriksaan anamnesis

Langkah awal untuk menegakkan diagnosis perlu dilakukan sebelum memberikan pengobatan terutama di tempat dimana fasilitas radiologi dan endoskopi.

( Alkil, 2001)

## 5. Natrium diklofenak

Diklofenak mempunyai aktivitas analgetik, antipiretik, dan antiradang. Senyawa ini merupakan inhibitor siklooksigenase dan potensinya jauh lebih besar daripada indometasin, naproksen, atau beberapa senyawa lain. Selain itu, diklofenak tampak menurunkan konsentrasi intrasel arakidonat bebas dalam leukosit, mungkin dengan mengubah pelepasan asam lemak tersebut. Diklofenak diabsorpsi dengan cepat dan sempurna setelah pemberian peroral, konsentrasi puncak dalam plasma tercapai dalam 2 sampai 3 jam. Metabolisme diklofenak terjadi di hati oleh sitokrom P450. Diklofenak menimbulkan efek samping pada sekitar 20% pasien, akibatnya 2% pasien menghentikan terapi. Efek samping utama yang ditimbulkan dari diklofenak adalah peradangan dan pembentukan ulser atau perforasi dinding usus, selain itu respon yang tidak diinginkan dari diklofenak adalah efek SSP, ruam kulit, reaksi alergi, retensi cairan, dan edema serta gangguan fungsi ginjal (Roberts dan Morrow, 2007).

## E. Landasan Teori

Berdasarkan penelitian, dilaporkan bahwa kurkumin (*Curcuma longa*) pada dosis tinggi 50 mg/kg BB dan 100 mg/kg BB dapat menyebabkan ulser pada tikus. Mekanismenya diduga adanya peningkatan asam lambung serta sekresi pepsin dan adanya pengurangan kandungan mucin yang menyebabkan induksi ulcer pada lambung (Chattopadhyay *et al*, 2004). Pada dosis 40 mg/kg BB kurkumin (*Curcuma longa*) mampu memberi efek proteksi terhadap ulser yang

diberikan secara intraperitoneal dengan mengeblok indomethacin yang menginduksi ulser (Swarnakar *et al*, 2005).

Pada penelitian ini dosis yang dipakai 100 mg/kg BB karena merupakan dosis yang lazim yang dipakai temulawak sebagai antiinflamasi. Jika temulawak pada dosis tersebut diberikan bersama dengan Na diklofenak, maka kemungkinan efek yang timbul adalah temulawak mempunyai efek mengurangi ulkus atau sebaliknya meningkatkan ulkus yang ditimbulkan oleh Na diklofenak. Karena mekanisme kedua obat tersebut sama yaitu menghambat prostaglandin. Jika prostaglandin dihambat maka lambung tidak mampu menghambat sekresi asam sehingga menyebabkan tukak. Berdasarkan uraian tersebut, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang temulawak terhadap efek ulserogenik yang ditimbulkan natrium diklofenak.

#### **F. Hipotesis**

Pemberian ekstrak etanol rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) diduga mempunyai pengaruh terhadap efek ulserogenik natrium diklofenak pada tikus.